

РСТ

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюроМЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ
С ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(51) Международная классификация изобретения: C08L 39/06, C08K 7/02, A61K 9/70, A61L 15/03, A61M 37/00	A1	(11) Номер международной публикации: WO 89/03859 (43) Дата международной публикации: 5 мая 1989 (05.05.89)
<p>(21) Номер международной заявки: РСТ/SU88/00104</p> <p>(22) Дата международной подачи: 27 апреля 1988 (27.04.88)</p> <p>(31) Номер приоритетной заявки: 4316266/28</p> <p>(32) Дата приоритета: 23 октября 1987 (23.10.87)</p> <p>(33) Страна приоритета: SU</p> <p>(71) Заявитель (для всех указанных государств, кроме US): ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ БИОТЕХНОЛОГИИ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ОБЪЕДИНЕНИЯ «БИОТЕХНОЛОГИЯ» [SU/SU]; Москва 117246, Научный пр., д. 8 (SU) [VSESOLJUZNY NAUCHNO-ISSLEDOVATELSKY INSTITUT BIOTEKNOLOGII NAUCHNO-PROIZVODSTVENNOGO OBIEDINENIA «BIOTEKNOLOGIA», Moscow (SU)]. ВСЕСОЮЗНЫЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР [SU/SU]; Москва 121552, ул. 3 Черепковская, д. 15а (SU) [VSESOLJUZNY KARDIOLOGICHESKY NAUCHNY TSENTR AKADEMII NAUK SSSR, Moscow (SU)]. ПРОИЗВОДСТВЕННО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ЗАВОД «САНИТАС» НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ОБЪЕДИНЕНИЯ «ФЕРМЕНТ» [SU/SU]; Каунас 233000, ул. Ленина, д. 3 (SU) [PROIZVODSTVENNO-EXPERIMENTALNY ZAVOD «SANTAS» NAUCHNO-PROIZVODSTVENNOGO OBIEDINENIA «FERMENT», Kaunas (SU)].</p>	<p>[SHVARTS, Iosif Shimonovich, Moscow (SU)]. ТИТОВ Александр Петрович [SU/SU]; Москва 117133, ул. Теплый Стан, д. 21, корп. 4, кв. 66 (SU) [TITOV, Alexandr Petrovich, Moscow (SU)]. МАКСИМЕНКО Ольга Олеговна [SU/SU]; Москва 121609, ул. Осенняя, д. 4, корп. 1, кв. 303 (SU) [MAKIMENKO, Olga Olegovna, Moscow (SU)]. ТОХМАХЧИ Виктория Николаевна [SU/SU]; Москва 121248, Кутузовский пр., д. 1/7, кв. 97 (SU) [TOKHMAKHCHI, Viktoriya Nikolaevna, Moscow (SU)]. МАЛДХАЗОВ Лев Борисович [SU/SU]; Москва 125319, ул. Красноармейская, д. 23, кв. 80 (SU) [MALKHAZOV, Lev Borisovich, Moscow (SU)]. ОГАНОВ Рафаэль Гегамович [SU/SU]; Москва 123056, ул. Б.Грузинская, д. 39, кв. 147 (SU) [OGANOV, Rafael Gegamovich, Moscow (SU)]. МЕЛИЦА Владимир Исаакович [SU/SU]; Химки 141400, Московская обл., Юбилейный пр., д. 35, кв. 186 (SU) [METELITSA, Vladimir Isaakovich, Khimki (SU)]. ПИОТРОВСКИЙ Владимир Константинович [SU/SU]; Москва 109377, ул. Академика Скрябина, д. 3, корп. 1, кв. 59 (SU) [PIOTROVSKY, Vladimir Konstantinovich, Moscow (SU)]. ДУДЕНАС Гендрик Эдуардович [SU/SU]; Каунас 233018, ул. Саломеи Нерис, д. 32, кв. 4 (SU) [DUDENAS, Gendrik Eduardovich, Kaunas (SU)]. МАКАУСКАС Ионас Ионович [SU/SU]; Каунас 233005, ул. Г.Борисос, д. 16, кв. 16 (SU) [MAKAUSKAS, Jonas Ionovich, Kaunas (SU)]. БЕРТУЛИС Альберт Пятрович [SU/SU]; Каунас 233018, ул. Ангариетиса, д. 15, кв. 1 (SU) [BERTULIS, Albert Pyatrovich, Kaunas (SU)].</p>	
<p>(72) Изобретатели, и</p> <p>(75) Изобретатели/Заявители (только для US): ВАСИЛЬЕВ Александр Евгеньевич [SU/SU]; Москва 123376, ул. Заморенова, д. 11а, кв. 17 (SU) [VASILIEV, Alexandr Evgenievich, Moscow (SU)]. ПЛАТЭ Николай Альфредович [SU/SU]; Москва 117333, Ленинский пр., д. 61, кв. 16 (SU) [PLATE, Nikolai Alfredovich, Moscow (SU)]. ФЕЛДШТЕЙН Михаил Майорович [SU/SU]; Москва 117415, Ленинский пр., д. 102, кв. 45 (SU) [FELDSHTEIN, Mikhail Maiorovich, Moscow (SU)]. ШВАРЦ Иосиф Шимонович [SU/SU]; Москва 121609, ул. Маршала Устинова, д. 3, кв. 184 (SU)</p>	<p>(74) Агент: ТОРГОВО-ПРОМЫШЛЕННАЯ ПАЛАТА СССР; Москва 103735, ул. Куйбышева, д. 5/2 (SU) [THE USSR CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY, Moscow (SU)].</p> <p>(81) Указанные государства: AT (европейский патент), BE (европейский патент), CH (европейский патент), DE (европейский патент), FR (европейский патент), GB (европейский патент), IT (европейский патент), JP, LU (европейский патент), NL (европейский патент), SE (европейский патент), US</p> <p>Опубликована С отчетом о международном поиске</p>	
<p>(54) Title: COMPOSITION OF POLYMER DIFFUSION MATRIX FOR TRANSDERMALLY INTRODUCING PHARMACEUTICAL SUBSTANCES</p> <p>(54) Название изобретения: СОСТАВ ПОЛИМЕРНОЙ ДИФУЗИОННОЙ МАТРИЦЫ ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A composition of a polymer diffusion matrix for transdermally introducing pharmaceutical substances comprises 100 parts by weight of polyvinylpyrrolidone with a molecular mass of 500 thousand to 1500 thousand, 33 to 100 parts by weight of polyethyleneglycol with a molecular mass of 300 to 600 and 0.6 to 66 parts by weight of the pharmaceutical substance.</p>		

(57) Реферат:

Состав полимерной диффузионной матрицы для трансдермального введения лекарственных веществ содержит 100 мас. частей поливинилпирролидона с молекулярной массой от 500 тыс. до 1500 тыс., 33-100 мас. частей полиэтиленгликоля с молекулярной массой от 300 до 600; 0,6-66 мас. частей лекарственного вещества.

ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ИНФОРМАЦИИ

Коды, используемые для обозначения стран-членов РСТ на титульных листах брошюр, в которых публикуются международные заявки в соответствии с РСТ:

AT	Австрия	FR	Франция	ML	Мали
AU	Австралия	GA	Габон	MR	Мавритания
BB	Барбадос	GB	Великобритания	MW	Малави
BE	Бельгия	HU	Венгрия	NL	Нидерланды
BG	Болгария	IT	Италия	NO	Норвегия
BJ	Бенин	JP	Япония	RO	Румыния
BR	Бразилия	KP	Корейская Народно-Демократическая Республика	SD	Судан
CF	Центральноафриканская Республика	KR	Корейская Республика	SE	Швеция
CG	Конго	LI	Лихтенштейн	SN	Сенегал
CH	Швейцария	LK	Шри-Ланка	SU	Советский Союз
CM	Камерун	LU	Люксембург	TD	Чад
DE	Федеративная Республика Германии	MC	Монако	TG	Того
DK	Дания	MG	Малагаскар	US	Соединенные Штаты Америки
FI	Финляндия				

СОСТАВ ПОЛИМЕРНОЙ ДИФфуЗИОННОЙ МАТРИЦЫ
ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ВЕЩЕСТВ

Область техники

- 5 Настоящее изобретение относится к полимерным лекарственным формам с контролируемой подачей лекарственных веществ, а конкретнее к составу полимерной диффузионной матрицы для трансдермального введения лекарственных веществ.

Предшествующий уровень техники

- 10 В последнее время широко разрабатываются и выпускаются промышленностью трансдермальные терапевтические системы, представляющие собой лекарственную форму нового поколения для длительной и непрерывной подачи лекарственного вещества непосредственно через неповрежденную кожу по заданной
- 15 программе в организм пациента.

- Усилия исследователей, занимающихся разработкой трансдермальных терапевтических систем, сосредоточены в направлении включения в системы широкого круга лекарственных веществ, для чего необходимо создать полимерные диффузионные
- 20 матрицы, характеризующиеся высокой скоростью высвобождения лекарственных веществ. Проведенные нами исследования кинетики трансдермальной проницаемости гидралазина *in vitro* через трупную кожу человека на границе раздела сред различной полярности показали, что скорость трансдермальной подачи лекарственного вещества из сред, моделирующих полимерные
- 25 матрицы, регулируется коэффициентом распределения лекарственного вещества между матрицей и приемным раствором, моделирующим плазму крови человека, а также величиной растворимости лекарственного вещества в матрице. При этом именно
- 30 растворимость лекарственного вещества в матрице для многих лекарств имеет решающее значение: повысив растворимость лекарственного вещества в матрице, как правило, удается повысить скорость трансдермальной подачи лекарственного вещества, что находится в полном соответствии с законом Фика
- 35 и теоретическими предсказаниями. Ввиду того, что значительное количество лекарственных веществ представляет собой ионогенные органические вещества, обладающие более высокой растворимостью в гидрофильных средах, чем в липофильных, полимерные диффузионные матрицы на основе гидрофильных полимеров должны быть более универсальными, чем матрицы на

основе гидрофобных полимеров. Действительно, гидрофильные полимерные матрицы позволяют достичь высокой скорости трансдермальной подачи для лекарственных веществ ионогенной, гидрофильной и дифильной природы, тогда как матрицы на основе гидрофобных полимеров, например, полиизобутиленового каучука, не позволяют, как правило, достигать скоростей трансдермальной подачи лекарственных веществ выше 5-10 мг/см² час.

Известна универсальная гидрофильная полимерная диффузионная матрица, пригодная для трансдермального введения широкого круга лекарственных веществ со скоростью, превышающей скорость подачи лекарственных веществ из гидрофобных матриц, в состав которой входит от 2 до 15 мас.% поливинилового спирта с молекулярной массой 100.000-150.000, от 2 до 60 мас% глицерина, от 2 до 10 мас% водорастворимого полимера с гидратируемыми группами, например, поливинилпирролидона с молекулярной массой 20.000-60.000, лекарственное вещество и вода (36-73 мас%) (US , A, 4466953).

Недостатками данного состава матрицы являются:

- недостаточно высокая скорость подачи лекарственных веществ;

- уменьшение скорости подачи лекарственных веществ из матрицы пропорционально корню квадратному времени (что описывается уравнением Т. Higuchi , тогда как более предпочтительным было бы высвобождение лекарственного вещества со скоростью, не зависящей от времени);

- недостаточная длительность действия матрицы (около 1 суток), что является следствием зависимости скорости подачи лекарственного вещества от корня квадратного времени (sustained release) и невозможность введения в состав матрицы высоких концентраций лекарственных веществ;

- низкий коэффициент использования лекарственного вещества, так как лишь 10% введенного в состав матрицы лекарства поступает в организм пациента;

- отсутствие у матрицы адгезионных свойств, из-за чего не обеспечивается постоянство площади контакта диффузионной матрицы с кожей и, как следствие, возникает скачкооб-

разное изменение концентрации лекарственного вещества в крови пациента. Кроме того, крепление матрицы на коже требует фиксирующих приспособлений, таких, как повязки, браслеты, бандажи и подобное.

5

Раскрытие изобретения

В основу настоящего изобретения положена задача путем подбора полимеров, взятых в определенном соотношении, создать такой состав полимерной диффузионной матрицы для трансдермального введения лекарственных веществ, который
10 бы обеспечивал высокую и постоянную скорость подачи различных лекарственных веществ в организм, высокий коэффициент их использования при большой продолжительности действия, обладал бы высокой адгезией к коже.

Указанная задача решается тем, что в составе полимерной диффузионной матрицы для трансдермального введения лекарственных веществ, содержащем связующее - поливинилпирролидон, пластификатор и лекарственное вещество, согласно
15 заявляемому изобретению, в качестве связующего содержится поливинилпирролидон с молекулярной массой от 500 тыс. до 20 1500 тыс., в качестве пластификатора - полиэтиленгликоль с молекулярной массой от 300 до 600, при следующем соотношении названных компонентов, мас.частей:

25	поливинилпирролидон	100;
	полиэтиленгликоль	33-100
	лекарственное вещество	0,6-66.

Благодаря заявляемому составу возможно создать адгезионную матрицу, позволяющую трансдермально вводить лекарственные вещества с достаточно высокой и постоянной, не зависящей от времени, скоростью.

30 Коэффициент использования лекарственного вещества при применении заявляемого изобретения увеличивается в 8 раз по сравнению с известной матрицей (US, A, 4466953). Длительность действия матрицы, предлагаемой в заявляемом изобретении, в 7 раз превышает действие известной матрицы
35 (US, A, 4466953).

При введении пропранолола из матрицы, имеющей заявляемый состав, скорость его поступления (через трупную кожу) составляет $47 \text{ мкг/см}^2 \cdot \text{час}$, нитроглицерин поступает (через трупную кожу) со скоростью $39 \text{ мкг/см}^2 \cdot \text{час}$.

Для сохранения достигнутых свойств матрицы в условиях

-4-

- повышенного потовыделения, а также для дальнейшего повышения скорости подачи из матрицы лекарственных веществ, целесообразно, согласно заявляемому изобретению, чтобы состав дополнительно содержал гидрофильный нерастворимый
- 5 волокнистый наполнитель на основе целлюлозы в количестве 5-200 мас.частей. Целесообразно, согласно настоящему изобретению, чтобы предлагаемый состав дополнительно содержал промоторы проницаемости лекарственных веществ через кожу в количестве 1-10 мас.частей. Согласно настоящему изобрете-
- 10 нию, целесообразно, чтобы предлагаемый состав дополнительно содержал растворители лекарственных веществ в количестве 5-15 мас.частей.

- Дальнейшие цели и преимущества настоящего изобретения станут понятны из последующего подробного описания состава
- 15 полимерной диффузионной матрицы для трансдермального введения лекарственных веществ и примеров выполнения этого состава.

Лучший вариант осуществления изобретения

- В соответствии с заявляемым изобретением состав полимерной диффузионной матрицы для трансдермального введения
- 20 лекарственных веществ содержит, в мас.частях:

- | | | |
|----|------------------------------------|--------|
| | поливинилпирролидон с молекулярной | |
| | массой от 500 тыс.до 1500 тыс. | 100 |
| | полиэтиленгликоль с молекулярной | |
| 25 | массой от 300 до 600 | 33-100 |
| | лекарственное вещество | 0,6-66 |
| | и при необходимости | |
| | гидрофильный нерастворимый | |
| | волокнистый наполнитель на | |
| 30 | основе целлюлозы | 5-200. |

- Используемый в настоящем изобретении в качестве связующего поливинилпирролидон с молекулярной массой от 500 тыс. до 1500 тыс. представляет собой гигроскопичный порошок желтоватого цвета. со слабым запахом, без вкуса; растворим в воде, спирте, ароматических углеводородах, хлоро-
- 35 форме; не растворим в эфире и алифатических углеводородах.

Использование в составе матрицы поливинилпирролидона с молекулярной массой меньше 500 тыс. не обеспечивает необходимую скорость подачи лекарственных веществ и не поз-

воляет получить матрицу с необходимыми механическими свойствами и адгезионной способностью, а использование поливинилпирролидона с молекулярной массой больше 1500 тыс. приводит к образованию матриц с недостаточной эластичностью.

5 В качестве пластификатора и регулятора адгезии используется полиэтиленгликоль с молекулярной массой 300-600, представляющий собой бесцветную вязкую жидкость со слабым характерным запахом. Хорошо растворим в спирте, воде, многих органических растворителях.

10 Использование полиэтиленгликоля с молекулярной массой выше 600 снижает эластичность и адгезионную способность матрицы. Использование полиэтиленгликоля с молекулярной массой ниже 300 не позволяет получить матрицу требуемой прочности.

15 Высокую постоянную скорость подачи лекарственного вещества через кожу обеспечивает совместное присутствие в составе матрицы названного поливинилпирролидона и названного полиэтиленгликоля, взятых в указанных выше количествах, что соответствует соотношению полиэтиленгликоль к поливинилпирролидону, равному 1 : 1 - 3.

20 Изменение соотношения полиэтиленгликоля к поливинилпирролидону в составе матрицы в сторону уменьшения содержания поливинилпирролидона приводит к образованию жидких матриц, а в сторону увеличения содержания поливинилпирролидона (сверх заявленного) вызывает понижение скорости выхода лекарственного вещества, снижение адгезионных характеристик матрицы, а также ухудшение ее механических свойств.

30 Благодаря заявляемому изобретению в качестве лекарственного вещества возможно использование соединений различного химического строения: производных алифатического ряда (например, нитроглицерин), ароматического ряда (например, анаприлин), алициклического ряда (изосорбид динитрат), гетероциклического ряда (нифедипин).

35 Количество лекарственного вещества в составе матрицы определяется его растворимостью в диффузионной среде и требуемым сроком действия матрицы.

В соответствии с вариантом выполнения настоящего изобретения в условиях повышенного потовыделения при длительном применении матриц (более суток) целесообразно допол-

- 6 -

нительно вводить в состав матрицы наполнитель.

- 5 В соответствии с вариантом выполнения настоящего изобретения скорость трансдермальной подачи лекарственных веществ может быть повышена за счет введения в матрицу гидрофильного нерастворимого волокнистого наполнителя на основе целлюлозы, введение которого также позволяет существенно улучшить потребительские свойства и стабильность свойств матриц в условиях потовыделения и длительного ношения. Повышение скорости трансдермальной подачи лекарственных
- 10 веществ позволяет уменьшить площадь матрицы, необходимую для достижения требуемого уровня концентрации лекарственного вещества в плазме крови больного, либо при одинаковой, по сравнению с прототипом, площади матрицы создавать в плазме крови более высокую концентрацию лекарственного вещества. В результате при использовании матрицы с наполнителем по заявляемому изобретению становится возможным использование лекарственных веществ, для кото-
- 15 рых терапевтический уровень концентраций в плазме крови не может быть достигнут с применением известных матриц.
- 20 В качестве гидрофильного нерастворимого волокнистого наполнителя на основе целлюлозы и ее производных используются тканые и нетканые бумажные и хлопковые материалы, такие, например, как бумага фильтровальная, абсорбент бумажный, бумага специальная, штапельное полотно.
- 25 Характеристики наполнителей приведены в таблице I.

Таблица I

Наполнитель	Толщина, мм	Масса, г/см, мг	Водопоглощение, мг Н ₂ O/ см ²	Отноше- ние водо- поглоще- ния к массе
I	2	3	4	5
Тканый хлопковый материал	340	13,0	33,35	2,57
Тканый хлопковый материал	220	9,25	21,55	2,33
Тканый хлопковый материал	220	6,25	43,6	6,98
Тканый хлопковый материал	250	16,8	36,6	2,18
Тканый хлопковый материал	290	14,65	28,9	1,97
Бумага	100	3,4	5,4	1,59
Бумага	290	3,3	20	6,06
Бумага фильтроваль- ная	300	9,8	11	1,12

Лучшими свойствами обладают тканые наполнители с максимальным водопоглощением на единицу массы.

5 Состав, предлагаемый в настоящем изобретении, может содержать промоторы проницаемости лекарственных веществ через кожу, например, 1-додецил-(азациклопентан-2-он); N,N - диметил-м-толуамид; диметилсульфоксид; N - метил-пирролидон. Эти названные компоненты содержатся в заявляе-
мом составе в количестве, равном 1-10 мас.частей.

10 Для улучшения растворимости лекарственных веществ в диффузионной среде матрицы возможно включение в состав матрицы таких веществ, как твинны, тритоны. Содержание этих веществ в заявляемом составе обычно равно 5-15 мас.частей.

15 Из заявляемого в настоящем изобретении состава получают полимерную диффузионную матрицу для трансдермального введения лекарственных веществ путем нанесения на подложку слоя этого состава. В качестве подложки обычно используется пленка из, например, полиэтилентерефталата, полиэтилена, поливинилхлорида. Предпочтительно использование полиэтилентерефталатной пленки, покрытой слоем металлического алюми-
20 ния с обратной по отношению к матрице стороны.

Нанесение слоя заявляемого состава осуществляют обычно методом полива из раствора. В качестве растворителя для этого используют этиловый спирт, воду либо их смесь.

25 Высушенный слой толщиной от 50 мкм до 1 мм указанного состава и представляет собой матрицу. Это эластичная прозрачная полимерная пленка, обладающая высокой адгезией к коже и полимерным материалам, используемым в качестве подложки. Адгезия получаемой матрицы составляет 51-81 н/м, что достаточно для надежного прикрепления матрицы на коже
30 пациента, а значит для поддержания скорости подачи лекарственного вещества на постоянном уровне без дополнительных фиксирующих матрицу средств.

35 Для защиты адгезионного слоя полученной матрицы от повреждений и загрязнения в процессе хранения, ее поверхность ламинируют с антиадгезионным защитным материалом, например антиадгезионной силиконизированной бумагой, снимаемой непосредственно перед нанесением матрицы на кожу.

Матрица, полученная из заявляемого состава, обеспечивает коэффициент использования лекарственного вещества (количество лекарственного вещества, поступившего из матрицы в организм), достигающий 82%. При этом подача лекарст-

венного вещества в организм осуществляется с постоянной, не зависящей от времени скоростью. Так, скорость трансдермальной подачи пропанолаола из полимерной диффузионной матрицы заявляемого состава равна $47 \text{ мкг/см}^2 \cdot \text{час}$ (а из матрицы, содержащей наполнитель - $55 \text{ мкг/см}^2 \cdot \text{час}$).

Скорость трансдермальной подачи нитроглицерина из полимерной диффузионной матрицы заявляемого состава равна $39 \text{ мкг/см}^2 \cdot \text{час}$. Длительность действия полимерной матрицы заявляемого в изобретении состава достигает семи суток. Заявляемый состав полимерной диффузионной матрицы возможно контролировать методом жидкостной хроматографии.

Фармакологические свойства матриц, полученных из заявляемого состава, были испытаны "in vitro" и "in vivo".

Испытания матриц "in vivo" проводились на беспородных белых крысах, кроликах и мини-свиньях.

При испытании матрицы, приготовленной на основе, например, состава, включающего 100 г поливинилпирролидона с молекулярной массой от 500 тыс. до 1500 тыс., 54,5 г полиэтиленгликоля с молекулярной массой 400, 12 г гидралазина, имеющей площадь $3,14 \text{ см}^2$, ее наклеивали белым беспородным крысам на выстриженную поверхность тела в области спины. Контрольной группе животных вводили инъекцию апресина в дозе $0,5 \text{ мг/кг}$. Крысам в обеих группах определяли систолическое артериальное давление в хвостовой артерии с помощью монотрического датчика. Инъекция снижает систолическое артериальное давление на 25-30% в течение 15 минут, через 60 минут давление практически возвращается к исходному уровню. После наклейки матрицы с гидралазином систолическое артериальное давление в течение первого часа снижается на 10-20%, максимальный эффект достигается через 2-4 часа (24%), к исходному уровню давление возвращается на пятые сутки (таблица 2).

Для определения гидралазина в крови проводился эксперимент на мини свиньях. Кожу брюшной части тела лабораторной свиньи протирали ватным тампоном, смоченным водой, и прикладывали к ней диффузионную матрицу. При этом было установлено, что матрица, полученная на основе указанного выше состава, немедленно прилипает, тогда как матрицу, полученную на основе известного состава (УЗ, А, 4466953),

- 10 -

- 5 фиксировали на коже животного бинтом. Содержание гидралазина в крови животного определяли газохроматографическим анализом. Матрицу, полученную на основе известного состава (US, A, 4466953), наклеивали на свинью весом 23 кг; площадь матрицы - 50 см² (2,2 см²/кг). Матрицу, полученную на основе указанного выше состава, наклеивали на свинью весом 34 кг; площадь матрицы 77 см² (2,2 см²/кг). Результаты определений представлены в таблице 3. Следует отметить, что содержание гидралазина в крови животного в ходе эксперимента с диффузионной матрицей, полученной на основе известного состава (US, A, 4466953), значительно колеблется, так как из-за отсутствия адгезионных свойств у этой матрицы площадь ее контакта с кожей меняется во времени в результате движений животных.
- 15 Из приведенных в таблице 3 данных видно, что в течение первого часа после нанесения матрицы на кожу содержание гидралазина в крови повышено (ударная доза), после чего оно снижается, достигая стационарного уровня, остающегося постоянным в течение последующих нескольких суток.

20

Таблица 2

Изучение влияния полимерной диффузионной матрицы с гидралазином на систолическое артериальное давление

№ живот-ных	Фоновый показате-ль, рт.ст.	Интервалы измерения систолического артериального давления, мин				
		15	30	45	60	120
1	2	3	4	5	6	7
1	110				100	90
2	100				100	
3	115				110	80
4	110				80	80
5	100				90	90
6	105				90	90
7	100				90	90
Средние сдвиги систолического артериального давления % к исходному уровню					10,7	18,0

- II -

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7
Инъекция						
8	100	80	85	90	105	100
9	110	80	90	80	80	110
10	110	80	75	95	95	115
11	110	75	70	90	70	110
12	110	75	75	90	105	105
Средние сдвиги систолического артериального давления % к исходному						
		27,8	26,9	17,6	15,7	0

Продолжение таблицы 2

№ живот-ных	Интервалы измерения систолического артериального давления, мин					
	180	240	300	360	720	1440
1	8	9	10	11	12	13
1	80	85		90	90	85
2	80	80			80	85
3	80	80		80	80	85
4	80	80		75	80	75
5		85	80	80	75	80
6	90	90		80	80	75
Средние сдвиги систолического артериального давления в % к исходному уровню						
	21,2	20,3		23,6	22,9	23,6

- 12 -

Таблица 3

Содержание гидралазина в крови мини-свиней
при трансдермальной подаче его из диффузионной
матрицы

№ п/п	Анализируе- мый параметр	Время отбора проб, часы				
		0,5	0,6	1	2	4
I	2	3	4	5	6	7
	Матрица, полученная на основе состава, заявляемого в изобретении					
I	Содержание гидралазина в крови, мкг/мл	20	10	3,5	3,9	3,8
	Матрица, полученная на основе известного состава (US, A, 4466953)					
2	Содержание гидралазина в крови, мкг/мл	I, 3		I, 2	0,7	следы

Продолжение таблицы 3

№ пп	Время отбора проб, часы				Средняя стационарная скорость	Отклоне- ние от ста- ционара, %
	6	12	24	48		
I	8	9	10	11	12	13
I		4,0	3,9	4,1	73,8 \pm 2,1	2,9
2	0,9	0,5	0,4	следы	7,3 \pm 6,4	87,7

Матрица, приготовленная на основе, например, состава, включающего 100 г поливинилпирролидон с молекулярной массой 500 тыс. - 1500 тыс., 52,2 полиэтиленгликоля с молекулярной массой 400 и 27,2 г. пропранолола, была изучена в эксперименте на шести кроликах (таблица 4).

Концентрация пропранолола в плазме крови кроликов в течение суток непрерывно повышается, достигая стационарного уровня, и в дальнейшем остается постоянной в течение шести суток с момента аппликации матрицы на кожу. Аналогичные дан-

- ные были получены в опытах на крысах и кошках. Полученные данные экспериментального изучения фармакокинетики матрицы с пропранололом находятся в полном соответствии с теоретическими расчетами, в которых показано, что при трансдермальном введении пропранолола стационарная концентрация его в крови может быть достигнута к 24 часам с момента начала подачи пропранолола через кожу. Фармакодинамику трансдермальных матриц с пропранололом изучали на тех же трех видах животных. Пропранолол при трансдермальной подаче из диффузионных матриц вызывает отчетливое снижение частоты сердечных сокращений и снижение артериального давления. Специфическая бета-адреноблокирующая активность диффузионных матриц с пропранололом подтверждена в экспериментах с бета-адреномиметиком-изадрином по известному методу. Бета-адреноблокирующее действие пропранолола, вводимого из диффузионных матриц, проявлялось уже через 1,5-2 часа после наклеивания матрицы на кожу, достигало максимума к 4-6 часу и продолжалось в течение шести суток.

- На модели аконитиновой аритмии в эксперименте на белых беспородных крысах-самцах было подтверждено профилактическое противоаритмическое действие диффузионных матриц с пропранололом. В контроле внутреннее введение аконитина в дозе 25 мкг/кг в 100% случаев приводило через $182 \pm 2,8$ сек к развитию моно- и политопной желудочковой тахикардии, которая сохранялась на протяжении $51 \pm 3,8$ мин. Были отмечены случаи гибели подопытных животных. На фоне действия пропранолола при его трансдермальном поступлении из диффузионных матриц через сутки после аппликации латентный период достоверно удлинялся, а длительность аритмии сокращалась. Кроме того, аритмичное действие аконитина проявлялось лишь у части животных, а случаев их гибели не наблюдалось. Защитное противоаритмическое действие диффузионных матриц с пропранололом при аритмии, вызванной интоксикацией аконитином, было выражено в течение 6 суток после аппликации матрицы на коже.

Таблица 4

Время (часы)	Концентрация пропранолола, нг/мл					
	Животное №					
	1	2	3	4	5	6
1	2	3	4	5	6	7
24-144	21,6 \pm 4,9	134 \pm 13	125 \pm 26	179 \pm 35	168 \pm 17	45,0 \pm 19,3
24-72	24,7 \pm 3,0	130 \pm 17	117 \pm 34	179 \pm 50	164 \pm 20	57,6 \pm 10,6
48-96	21,6 \pm 2,5	127 \pm 13	133 \pm 22	200 \pm 15	162 \pm 19	49,6 \pm 18,6
72-144	19,1 \pm 4,2	116 \pm 32	128 \pm 13	185 \pm 21	163 \pm 21	40,3 \pm 25,4

Нами было проведено испытание "in vitro" диффузионной матрицы, полученной на основе состава, заявляемого в настоящем изобретении.

- 5 Так, например, на адгезионный слой диффузионной матрицы круглой формы радиуса 1 см (площадь 3,14 см²), полученной на основе состава, включающего 26,7 г пропранолола, 40 г полиэтиленгликоля с молекулярной массой 400, 100 г поливинилпирролидона, наклеивают образец эпидермиса трупной кожи человека (внешней поверхностью эпидермиса к диффузионной
- 10 матрице). Ламинат диффузионной матрицы с эпидермисом кожи погружают в перемешиваемый на магнитной мешалке раствор Рингера. Через заданные промежутки времени из раствора отбирают пробы, в которых определяют содержание пропранолола с помощью спектрофлуорометрии, используя предварительно построенные калибровочные графики.
- 15

Результаты испытания матриц приведены в таблице 5.

- Матрица, получаемая на основе состава, заявляемого в изобретении, обеспечивает существенно более высокую скорость подачи лекарственного вещества через кожу, а также обеспечи-
- 20 вает высвобождение пропранолола по кинетике нулевого порядка (с постоянной скоростью). Высокая скорость высвобождения пропранолола из матрицы, полученной на основе заявляемого состава, позволяет уменьшать площадь наклеиваемой матрицы, что делает ее применение более удобным. Постоянство скорости
- 25 подачи лекарственного вещества матрицей, полученной на основе заявляемого состава, обеспечивает возможность ее использования в течение длительного времени (до 7 суток), что.

- 15 -

как следствие, повышает коэффициент использования включенного в матрицу лекарственного вещества.

Состав заявляемой полимерной диффузионной матрицы можно контролировать хроматографическими методами.

5

Таблица 5

Изучение кинетики выхода пропранолола диффузионной матрицы

№ п/п		Интервалы измерения концентрации пропранолола, час					
		0	0,5	1	1,5	2	1,5
I	2	3	4	5	6	7	8
I	Количество пропранолола, вышедшего из матрицы через 1 см ² поверхности кожи, мкг/см ²	0	131	187	133	156	276
2	Скорость, 2 мкг/час·см ²	-	262	112	92	46	40

Продолжение таблицы 5

№ п/п	Интервалы измерения концентрации пропранолола, час							
	3	3,5	4	6	12	24	48	72
I	9	10	11	12	13	14	15	16
I	295	322	345	428	671	1163	2123	3083
2	38	54	46	41	40	41	40	40

Для лучшего понимания заявляемого изобретения приводятся следующие примеры его конкретного выполнения.

Пример I.

10 0,6 г гидралазина растворяют в 330 мл этанола, содержащего 33,0 г полиэтиленгликоля с молекулярной массой 300, затем добавляют 100 г сухого поливинилпирролидона с молекулярной массой 500 тыс. Смесь перемешивают до полного растворения полимера и получения раствора с вязкостью 400 Пуаз.

15 Раствор деаэрируют и поливают на полиэтилентерефталатную металлизированную подложку. Систему сушат при температуре 50°C в течение 4 часов, после чего поверхность полученной матрицы ламинируют защитной антиадгезионной бумагой.

-16-

Полученная матрица обеспечивает трансдермальное поступление гидралазина со скоростью $22 \text{ мкг/см}^2 \cdot \text{час}$. Длительность действия - 3 суток. Коэффициент использования лекарственного вещества - 82%. Адгезия к коже составляет 76 н/м.

5 Пример 2

10 Готовят раствор 66 г пропранолола, 100 г полиэтиленгликоля с молекулярной массой 400 и 100 г поливинилпирролидона с молекулярной массой 1000 тыс в 800 мл этанола. Получают матрицу аналогично примеру I. Полученная матрица обеспечивает трансдермальное поступление пропранолола со скоростью $37 \text{ мкг/см}^2 \cdot \text{час}$. Длительность действия - 7 суток, коэффициент использования лекарственного вещества - 65%, Адгезия к коже составляет 82 н/м.

Пример 3

15 Готовят раствор в 400 мл этанола 25 гидралазина, 33,3 г полиэтиленгликоля с молекулярной массой 600 и 100 г поливинилпирролидона с молекулярной массой 1500 тыс. Получают матрицу аналогично примеру I. Полученная матрица обеспечивает трансдермальное поступление гидралазина со скоростью $70 \text{ мкг/см}^2 \cdot \text{час}$. Длительность действия - 4 суток. Коэффициент использования лекарственного вещества - 80%. Адгезия к коже - 78 г/см.

20

25 В эксперименте на мини-свиньях матрица обеспечивает через час после наклеивания на кожу концентрацию гидралазина в крови 50 мкг/мл (ударная доза), ко второму часу концентрация гидралазина в крови снижается до 20 мкг/мл и поддерживается на постоянном уровне в течение 4 суток.

Пример 4

30 Готовят раствор в 400 мл этанола 27,2 г пропранолола, 55,2 г полиэтиленгликоля с молекулярной массой 400 и 100 г поливинилпирролидона с молекулярной массой 1500 тыс. Получают матрицу аналогично примеру I. Полученная матрица обеспечивает трансдермальное поступление пропранолола со скоростью $47 \text{ мкг/см}^2 \cdot \text{час}$. Длительность действия - 6 суток, коэффициент использования лекарственного вещества - 80%. Адгезия к коже - 76 н/м.

35

Пример 5

В 400 мл 4%-ного раствора нитроглицерина в этаноле растворяют 50 г полиэтиленгликоля с молекулярной массой

-17-

400 и 100 г поливинилпирролидона с молекулярной массой 500 тыс. Получают матрицу аналогично примеру I. Полученная матрица обеспечивает трансдермальное поступление нитроглицерина со скоростью 39 мкг/см²·час. Длительность действия - 4 суток, коэффициент использования лекарственного вещества - 79%. Адгезия к коже - 73 н/м.

В эксперименте на кроликах матрица обеспечивает поддержание стационарной концентрации нитроглицерина в крови в течение 4 суток на уровне в среднем 2,5 нг/мл.

10 Пример 6

15 Готовят раствор в 350 мл этанола 17 г нитросорбида, 50 г полиэтиленгликоля с мол.массой 400 и 100 г поливинилпирролидона с молекулярной массой 1500 тыс. Получают матрицу аналогично примеру I. Полученная матрица обеспечивает трансдермальное поступление нитросорбида со скоростью 35 мкг/см²·час. Длительность действия - 5 суток, коэффициент использования лекарственного вещества - 75%. Адгезия к коже - 70 г/см.

20 Полученная матрица обеспечивает поддержание концентрации нитросорбида в плазме крови кроликов в течение 5 суток на постоянном уровне в среднем 27,5 нг/мл.

Пример 7

25 Готовят раствор в 500 мл этанола 26,7 пропранолола, 40 г полиэтиленгликоля с молекулярной массой 400 и 100 поливинилпирролидона с молекулярной массой 1000 тыс. Получают матрицу аналогично примеру I. Полученная матрица обеспечивает трансдермальное поступление пропранолола со скоростью 25 мкг/см²·час. Длительность действия - 5 суток, коэффициент использования лекарственного вещества - 62%. Адгезия к коже - 47 н/м.

30 Пример 8

35 Готовят раствор в 400 мл этанола 25 г пропранолола, 3,6 г I-додецил-(азапиклогептанона-2), 50 г полиэтиленгликоля с молекулярной массой 600 и 100 г поливинилпирролидона с молекулярной массой 1500 тыс. Получают матрицу аналогично примеру I. Полученная матрица обеспечивает трансдермальное поступление пропранолола со скоростью 51 мкг/см²·час. Длительность действия - 3 суток, коэффициент использования лекарственного вещества - 72%. Адгезия к коже - 76 н/м.

-18-

Пример 9

5 Готовят раствор в 450 мл этанола 11,7 нитросорбида, 5 г N,N -диметил-м-толуамида, 50 г полиэтиленгликоля с молекулярной массой 400 и 100 г поливинилпирролидона с молекулярной массой 1200 тыс. Получают матрицу аналогично примеру I. Полученная матрица обеспечивает трансдермальное поступление нитросорбида со скоростью 40 мкг/см²·час. Длительность действия - 3 суток, коэффициент использования лекарственного вещества - 69%. Адгезия к коже - 70 н/м.

10 Пример 10

15 В 160 г 4%-ного раствора нитроглицерина в этаноле растворяют 4,8 г диметилсульфоксида, 47,6 полиэтиленгликоля с молекулярной массой 400 и 100 г поливинилпирролидона с молекулярной массой 1500 тыс. Получают матрицу аналогично примеру I. Полученная матрица обеспечивает трансдермальное поступление нитроглицерина со скоростью 42 мкг/см²·час. Длительность действия - 3 суток, коэффициент использования лекарственного вещества - 77%. Адгезия к коже - 5 н/м.

Пример 11.

20 Готовят раствор в 400 мл этанола 25 г пропранолола, 3,6 г N-метилпирролидона, 50 г полиэтиленгликоля с молекулярной массой 600 и 100 г поливинилпирролидона с молекулярной массой 1600 тыс. Получают матрицу аналогично примеру I. Полученная матрица обеспечивает трансдермальное поступление пропранолола со скоростью 50 мкг/см²·час. Длительность действия - 6 суток, коэффициент использования лекарственного вещества - 70%. Адгезия к коже 80 н/м.

Пример 12

30 Готовят раствор в 350 мл этанола 16,7 нитросорбида, 10 г Твина-80, 40 г полиэтиленгликоля с молекулярной массой 500 и 100 г поливинилпирролидона с молекулярной массой 1500 тыс. Получают матрицу аналогично примеру I. Полученная матрица обеспечивает трансдермальное поступление нитросорбида со скоростью 37 мкг/см²·час. Длительность действия - 35 5 суток, коэффициент использования лекарственного вещества - 71%. Адгезия к коже - 67 н/м.

Пример 13

Готовят раствор в 400 мл этанола 66 г пропранолола, 33 г полиэтиленгликоля с молекулярной массой 400 и 100 г

-19-

- поливинилпирролидона с молекулярной массой 1500 тыс. Смесь перемешивают до полного растворения, раствор деаэрируют. На полиэтилентерефталатную пленку помещают 5 г бумаги с отношением водопоглощения к массе, равным 6,06, и наносят на нее полученный ранее полимерный раствор. Систему сушат при 50°C в течение 4 часов, после чего поверхность полученной матрицы ламинируют защитной антиадгезионной силиконизированной бумагой. Полученная матрица обеспечивает трансдермальное поступление пропранолола со скоростью 48 мкг/см². час. Длительность действия - 7 суток, коэффициент использования лекарственного вещества - 71%. Адгезия к коже - 62 н/м.

Пример 14

- Готовят раствор в 500 мл этанола 0,6 г пропранолола, 100 г полиэтиленгликоля с молекулярной массой 400 и 100 г поливинилпирролидона с молекулярной массой 500 тыс. В качестве наполнителя используют 200 г тканого хлопкового материала с отношением водопоглощения к массе, равным 2,18. Матрицу получают аналогично примеру 13. Полученная матрица обеспечивает трансдермальную подачу пропранолола со скоростью 49 мкг/см². час. Длительность действия - 2 суток, коэффициент использования лекарственного вещества - 81%. Адгезия к коже - 82 н/м.

Пример 15.

- Готовят раствор в 500 мл этанола 28,6 г пропранолола, 63,8 г полиэтиленгликоля с молекулярной массой 400 и 100 г и поливинилпирролидона с молекулярной массой 1500 тыс. В качестве наполнителя используют 170 г хлопкового материала с отношением водопоглощения к массе, равным 2,57. Получают матрицу аналогично примеру 13. Полученная матрица обеспечивает трансдермальное поступление пропранолола со скоростью 51 мкг/см². час. Длительность действия - 6 суток, коэффициент использования лекарственного вещества - 78%. Адгезия к коже - 78 н/м.

35 Пример 16

Получают матрицу по примеру 15, используя в качестве наполнителя 68 г хлопкового материала с отношением водопоглощения к массе, равным 2,33. Полученная матрица обеспечивает трансдермальное поступление пропранолола со скоро-

-20-

ростью 49 мкг/см².час. Длительность действия - 5 суток, коэффициент использования лекарственного вещества - 77%. Адгезия к коже - 75 н/м.

Пример I7

- 5 Получают матрицу по примеру I5, используя в качестве наполнителя 39 г хлопкового материала с отношением водо-
поглощения к массе, равным 6,98. Полученная матрица обеспе-
чивает трансдермальное поступление пропранолола со скоро-
10 стью 55 мкг/см².час. Длительность действия - 7 суток, коэф-
фициент использования лекарственного вещества - 79%. Адге-
зия к коже - 77 н/м.

Пример I8

- I5 Получают матрицу по примеру I5, используя в качестве лекарственного вещества 28,6 г верапамила и в качестве
наполнителя 51 г хлопкового материала с отношением водо-
поглощения к массе, равным 6,98. Полученная матрица обес-
печивает трансдермальное поступление верапамила со ско-
ростью 19 мкг/см².час (без наполнителя - 14 мак/см².час).
Длительность действия - 5 суток, коэффициент использования
20 лекарственного вещества - 74%. Адгезия к коже - 80 н/м.

Пример I9

- 25 Получают матрицу по примеру I5, используя в качестве лекарственного вещества 28,6 нифеидипина, в качестве напол-
нителя 37 г хлопкового материала с отношением водопоглоще-
ния к массе, равным 6,98. Полученная матрица обеспечивает
трансдермальную подачу нифеидипина со скоростью 6,5 мкг/см².
час (без наполнителя - 4,2 мкг/см².час). Длительность дей-
ствия 6 суток, коэффициент использования лекарственного
вещества - 72%. Адгезия к коже - 77 н/м.

30 Промышленная применимость

- Заявляемое изобретение может быть использовано в фарма-
цевтической промышленности и сельском хозяйстве в качест-
ве лекарственных форм длительного действия с контролируе-
мой скоростью подачи лекарственного вещества в организм
35 человека или животного.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 I. Состав полимерной диффузионной матрицы для транс-
дермального введения лекарственных веществ, содержащий
связующее - поливинилпирролидон, пластификатор и лекарст-
венное вещество, отличающийся тем, что в
качестве связующего состав содержит поливинилпирролидон
с молекулярной массой от 500 тыс. до 1500 тыс., в качестве
пластификатора - полиэтиленгликоль с молекулярной массой
от 300 до 600, при следующем соотношении названных компо-
10 нентов, мас.частей

поливинилпирролидон	100
полиэтиленгликоль	33-100
лекарственное вещество	0,6-66

15 2. Состав по п.1, отличающийся тем, что он
дополнительно содержит гидрофильный нерастворимый волок-
нистый наполнитель на основе целлюлозы в количестве 5-200
мас.частей.

20 3. Состав по любому из пп. 1,2, отличающийся
тем, что он дополнительно содержит промотеры прони-
цаемости лекарственных веществ через кожу в количестве
1-10 мас.частей.

4. Состав по любому из пп.1-3, отличающийся
тем, что он дополнительно содержит растворители лекарствен-
ных веществ в количестве 5-15 мас.частей.

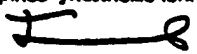
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No **PCT/SU 88/00104**

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC IPC⁴ C 08 L 39/06, C 08 K 7/02, A 61 K 9/70, A 61 L 15/03, A 61 M 37/00																				
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: right; padding-right: 20px;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 25%; text-align: left; padding: 5px;">Classification System</th> <th style="text-align: left; padding: 5px;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">IPC⁴</td> <td style="padding: 5px;">C 08 L 39/06, C 08 K 7/02, A 61 K 9/00, 9/70, A 61 L 15/03, 15/06, A 61 M 37/00</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; padding: 5px; font-size: small;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸</div>			Classification System	Classification Symbols	IPC⁴	C 08 L 39/06, C 08 K 7/02, A 61 K 9/00, 9/70, A 61 L 15/03, 15/06, A 61 M 37/00														
Classification System	Classification Symbols																			
IPC⁴	C 08 L 39/06, C 08 K 7/02, A 61 K 9/00, 9/70, A 61 L 15/03, 15/06, A 61 M 37/00																			
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT⁹ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; text-align: left; padding: 5px;">Category ¹⁰</th> <th style="text-align: left; padding: 5px;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 10%; text-align: left; padding: 5px;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">US, A, 4460562, (Key Pharmaceuticals, Inc.), 17 July 1984 (17.07.84), see the claims</td> <td style="vertical-align: top; text-align: center; padding: 5px;">1</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">US, A, 4605548, (Nitto Electric Industrial Co., Ltd), 12 August 1986 (12.08.86), see columns 3,4</td> <td style="vertical-align: top; text-align: center; padding: 5px;">1-2</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">GB, A, 2095108, (Nitto Electric Industrial Co. Ltd.), 29 September 1982 (29.09.82), see page 3, lines 10-39, the abstract</td> <td style="vertical-align: top; text-align: center; padding: 5px;">1-4</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">WO, A1, 82/00099, (KEY PHARMACEUTICALS, INCORPORATED), 21 January 1982 (21.01.82), see page 4, the abstract</td> <td style="vertical-align: top; text-align: center; padding: 5px;">1-4</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">WO, A1, 86/02272, (KEY PHARMACEUTICALS, INC.), 24 April 1986 (24.04.86), see pages 17,18, the abstract</td> <td style="vertical-align: top; text-align: center; padding: 5px;">1-2</td> </tr> </table>			Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	A	US, A, 4460562, (Key Pharmaceuticals, Inc.), 17 July 1984 (17.07.84), see the claims	1	A	US, A, 4605548, (Nitto Electric Industrial Co., Ltd), 12 August 1986 (12.08.86), see columns 3,4	1-2	A	GB, A, 2095108, (Nitto Electric Industrial Co. Ltd.), 29 September 1982 (29.09.82), see page 3, lines 10-39, the abstract	1-4	A	WO, A1, 82/00099, (KEY PHARMACEUTICALS, INCORPORATED), 21 January 1982 (21.01.82), see page 4, the abstract	1-4	A	WO, A1, 86/02272, (KEY PHARMACEUTICALS, INC.), 24 April 1986 (24.04.86), see pages 17,18, the abstract	1-2
Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³																		
A	US, A, 4460562, (Key Pharmaceuticals, Inc.), 17 July 1984 (17.07.84), see the claims	1																		
A	US, A, 4605548, (Nitto Electric Industrial Co., Ltd), 12 August 1986 (12.08.86), see columns 3,4	1-2																		
A	GB, A, 2095108, (Nitto Electric Industrial Co. Ltd.), 29 September 1982 (29.09.82), see page 3, lines 10-39, the abstract	1-4																		
A	WO, A1, 82/00099, (KEY PHARMACEUTICALS, INCORPORATED), 21 January 1982 (21.01.82), see page 4, the abstract	1-4																		
A	WO, A1, 86/02272, (KEY PHARMACEUTICALS, INC.), 24 April 1986 (24.04.86), see pages 17,18, the abstract	1-2																		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁴ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>																				
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Date of the Actual Completion of the International Search</td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Date of Mailing of this International Search Report</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">18 October 1988 (18.10.88)</td> <td style="padding: 5px;">24 November 1988 (24.11.88)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">International Searching Authority</td> <td style="padding: 5px;">Signature of Authorized Officer</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">ISA/SU</td> <td></td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	18 October 1988 (18.10.88)	24 November 1988 (24.11.88)	International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	ISA/SU											
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report																			
18 October 1988 (18.10.88)	24 November 1988 (24.11.88)																			
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer																			
ISA/SU																				

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка № PCT/SU 88/00104

I. КЛАССИФИКАЦИЯ ОБЪЕКТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (если применяются несколько классификационных индексов, укажите все) ¹		
В соответствии с Международной классификацией изобретений (МКИ) или как в соответствии с национальной классификацией, так и с МКИ МКИ² - G08L 39/06, G08K 7/02, A61K 9/70, A61L 15/03, A 61M 37/00		
II. ОБЛАСТИ ПОИСКА		
Минимум документации, охваченной поиском ⁷		
Система классификации МКИ²	Классификационные рубрики G08L 39/06, G08K 7/02, A61K 9/00, 9/70, A61L 15/03, 15/06, A61 M 37/00	
Документация, охваченная поиском и не входившая в минимум документации, в той мере, насколько она входит в область поиска ⁸		
III. ДОКУМЕНТЫ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К ПРЕДМЕТУ ПОИСКА⁹		
Категория ¹⁰	Ссылка на документ ¹¹ , с указанием, где необходимо, частей, относящихся к предмету поиска ¹²	Относится к пункту формулы № ¹³
A	US, A, 4469562, (Key Pharmaceuticals, Inc.), 17 июля 1984 (17.07.84), смотри формулу	1
A	US, A, 4605548, (Nitto Electric Industrial Co., Ltd), 12 августа 1986 (12.08.86), смотри колонки 3,4	1-2
A	GB, A, 2095108, (Nitto Electric Industrial Co. Ltd.), 29 сентября 1982 (29.09.82), смотри с.3, строки 10-39, реферат	1-4
A	WO, A1, 82/00099, (KEY PHARMACEUTICALS, INCORPORATED), 21 января 1982 (21.01.82), смотри с.4, реферат	1-4
	.../...	
<p>¹ Особые категории ссылочных документов¹⁴:</p> <p>„А“ документ, определяющий общий уровень техники, который не имеет наиболее близкого отношения к предмету поиска.</p> <p>„Е“ более ранний патентный документ, не опубликованный на дату международной подачи или после нее.</p> <p>„I“ документ, подвергающий сомнению признание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано).</p> <p>„О“ документ, относящийся к устному раскрытию, применению, выставке и т. д.</p> <p>„Р“ документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета.</p> <p>„Т“ более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или даты приоритета и не порочащий заявку, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение.</p> <p>„Х“ документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной и изобретательским уровнем.</p> <p>„У“ документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; документ в сочетании с одним или несколькими подобными документами порочит изобретательский уровень заявленного изобретения, такое сочетание должно быть очевидно для лица, обладающего познаниями в данной области техники.</p> <p>„Z“ документ, являющийся членом одного и того же патентного семейства.</p>		
IV. УДОСТОВЕРЕНИЕ ОТЧЕТА		
Дата действительного завершения международного поиска 18 октября 1988 (18.10.88)	Дата отправки настоящего отчета о международном поиске 24 ноября 1988 (24.11.88)	
Международный поисковый орган ISA/SU	Подпись уполномоченного лица  Н.Шепелев	

ПРОДОЛЖЕНИЕ ТЕКСТА, НЕ ПОМЕСТИВШЕГОСЯ НА ВТОРОМ ЛИСТЕ

A

.... /

WO, AI, 86/02272, (KEY PHARMACEUTICALS, INC.), 24 апреля 1986 (24.04.86), смотри с.17,18, реферат

I-2

V. ☐ ЗАМЕЧАНИЯ, КАСАЮЩИЕСЯ ВЫЯВЛЕННЫХ ПУНКТОВ ФОРМУЛЫ, НЕ ПОДЛЕЖАЩИХ ПОИСКУ¹

Настоящий отчет о международном поиске не охватывает некоторых пунктов формулы в соответствии со статьей 17(2)(a) по следующим причинам:

1. ☐ Пункты формулы №№ _____, т. к. они относятся к объектам, по которым настоящий Орган не проводит поиск, а именно:
2. ☐ Пункты формулы №№ _____, т. к. они относятся к частям международной заявки, настолько не соответствующим предписанным требованиям, что по ним нельзя провести полноценный поиск, а именно:
3. Пункты формулы №№ _____, т. к. они являются зависимыми пунктами и не составлены в соответствии со вторым и третьим предложениями правила 6.4(a)РСТ.

VI. ☐ ЗАМЕЧАНИЯ, КАСАЮЩИЕСЯ ОТСУТСТВИЯ ЕДИНСТВА ИЗОБРЕТЕНИЯ²

В настоящей международной заявке Международный поисковый орган выявил несколько изобретений:

1. ☐ Т. к. все необходимые дополнительные пошлины (тарифы) были уплачены своевременно, настоящий отчет о международном поиске охватывает все пункты формулы изобретения, по которым можно провести поиск.
2. ☐ Т. к. не все необходимые дополнительные пошлины (тарифы) были уплачены своевременно, настоящий отчет о международном поиске охватывает лишь те пункты формулы изобретения, за которые были уплачены пошлины (тарифы), а именно:
3. ☐ Необходимые дополнительные пошлины (тарифы) не были уплачены своевременно. Следовательно, настоящий отчет о международном поиске ограничивается изобретением, упомянутым первым в формуле изобретения; оно охвачено пунктами:
4. ☐ Т. к. все пункты формулы, по которым проводится поиск, могут быть рассмотрены без затрат, оправдываемых дополнительной пошлиной, Международный поисковый орган не предлагает уплатить какой-либо дополнительной пошлины.

Замечания по возражению

- ☐ Уплата дополнительных пошлин (тарифов) за поиск сопровождалась возражением заявителя
- ☐ Уплата дополнительных пошлин (тарифов) за поиск не сопровождалась возражением заявителя

RWS Group Ltd, of Europa House, Marsham Way, Gerrards Cross, Buckinghamshire, England, hereby solemnly and sincerely declares that, to the best of its knowledge and belief, the following document, prepared by one of its translators competent in the art and conversant with the English and Russian languages, is a true and correct translation of the PCT Application filed under No. PCT/SU88/00104.

Date: 17 April 2007

C. E. SITCH
Acting Managing Director
For and on behalf of RWS Group Ltd

WIPO

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION

International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION, PUBLISHED IN ACCORDANCE WITH
THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

- (51) International classification of invention⁴: C08L 39/06, C08K 7/02, A61K 9/70, A61L 15/03, A61M 37/00
- (11) International publication number: WO 89/03859 A1
- (43) International publication date: 5 May 1989 (05.05.89)
- (21) International application number: PCT/SU88/00104
- (22) International filing date: 27 April 1988 (27.04.88)
- (31) Number of priority application: 4316266/28
- (32) Priority date: 23 October 1987 (23.10.87)
- (33) Priority country: SU
- (71) Applicants (for all designated states except US):
VSESOYUZNYY NAUCHNO-ISSLEDOVATEL'SKIY INSTITUT
BIOTEKHNOLOGII NAUCHNO-PROIZVODSTVENNOGO
OB'EDINENIYA "BIOTEKHNOLOGIYA" [SU/SU]; Moskva
117246, Nauchnyy pr., d.8 (SU). VSESOYUZNYY
KARDIOLOGICHESKIY NAUCHNYY TSENTR AKADEMII
MEDITSINSKIKH NAUK SSSE [SU/SU]; Moskva 121552,
ul. 3 Cherepkovskaya, d. 15a (SU).
PROIZVODSTVENNO-EKSPERIMENTAL'NYY ZAVOD "SANITAS"
NAUCHNO-PROIZVODSTVENNOGO OB'EDINENIYA "FERMENT"
[SU/SU]; Kaunas 233000, ul. Lenina, d. 3 (SU).
- (72) Inventors, and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): VASIL'EV
Aleksandr Evgen'evich [SU/SU]; Moskva 123376, ul.
Zamorenova, d. 11a, kv. 17 (SU). PLATE Nikolay
Al'fredovich [SU/SU]; Moskva 117333, Leninskiy
pr., d. 61, kv. 16 (SU). FEL'DSHTEYN Mikhail
Mayorovich [SU/SU]; Moskva 117415, Leninskiy pr.,
d. 102, kv. 45 (SU). SHVARTS, Iosif Shimonovich
[SU/SU]; Moskva 121609, ul. Marshala Ustinova, d.
3, kv. 184 (SU). TITOV Aleksandr Petrovich
[SU/SU]; Moskva 117133, ul. Teplyy Stan, d. 21,

corp. 4, kv. 66 (SU). MAKSIMENKO Ol'ga Olegovna [SU/SU]; Moskva 121609, ul. Osenniyaya, d. 4, corp. 1, kv. 303 (SU). TOKHMAKHCHI Viktoriya Nikolaevna [SU/SU]; Moskva 121248, Kutuzovskiy pr., d. 1/7, kv. 97 (SU). MALKHAZOV Lev Borisovich [SU/SU]; Moskva 125319, ul. Krasnoarmeyskaya, d. 23, kv. 80 (SU). ORGANOV Rafael' Gegamovich [SU/SU]; Moskva, 123056, ul. B. Gruzinskaya, d. 39, kv. 147 (SU). MELITSA Vladimir Isaakovich [SU/SU]; Khimki 141400, Moskovskaya obl., Yubileynyy pr., d. 35, kv. 186 (SU). PIOTROVSKIY Vladimir Konstantinovich [SU/SU]; Moskva 109377, ul. Akademika Skryabina, d. 3, corp. 1, kv. 59 (SU). DUDENAS Gendrik Eduardovich [SU/SU]; Kaunas 233018, ul. Salomei Neris, d. 32, kv. 4 (SU). MAKASKAS Ionas Ionovich [SU/SU]; Kaunas 233005, ul. G. Borisos, d. 16, kv. 16 (SU). BERTULIS Al'bert Pyatrovich [SU/SU]; Kaunas 233018, ul. Angarietis, d. 15, kv. 1 (SU).

(74) Agent: USSR CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY; Moskva 103735, ul. Kuybysheva, d. 5/2 (SU).

(81) Designated states: AT (European patent), BE (European patent), CH (European patent), DE (European patent), FR (European patent), GB (European patent), IT (European patent), JP, LU (European patent), NL (European patent), SE (European patent), US

Published With international search report

(54) Title of invention: COMPOSITION OF POLYMERIC DIFFUSION MATRIX FOR TRANSDERMAL ADMINISTRATION OF THERAPEUTIC SUBSTANCES

(57) Abstract: The composition of a polymeric diffusion matrix for transdermal administration of therapeutic substances includes 100 parts by weight of polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of from 500 thousand to 1500 thousand, 33-100 parts by weight of polyethyleneglycol with a molecular weight of from 300 to 600; 0.6-66 parts by weight of a therapeutic substance.

Codes used to designate PCT member countries on the title sheets of brochures in which international applications are published in accordance with the PCT:

AT	Austria	KP	Korean National-
AU	Australia		Democratic Republic
BB	Barbados	KR	Korean Republic
BE	Belgium	LI	Lichtenstein
BG	Bulgaria	LK	Sri Lanka
BJ	Benin	LU	Luxemburg
BR	Brazil	MC	Monaco
CF	Central African Republic	MG	Madagascar
CG	Congo	ML	Mali
CH	Switzerland	MR	Mauritania
CM	Cameroon	MW	Malawi
DE	German Federal Republic	NL	Netherlands
DK	Denmark	NO	Norway
FI	Finland	RO	Romania
FR	France	SD	Sudan
GA	Gabon	SE	Sweden
GB	Great Britain	SN	Senegal
HU	Hungary	SU	Soviet Union
IT	Italy	TD	Chad
JP	Japan	TG	Togo
		US	United States of America

COMPOSITION OF POLYMERIC DIFFUSION MATRIX FOR
TRANSDERMAL ADMINISTRATION OF THERAPEUTIC SUBSTANCES

Field

The present invention relates to polymeric
5 therapeutic forms with controlled delivery of
therapeutic substances, and more specifically to the
composition of a polymeric diffusion matrix for
transdermal administration of therapeutic substances.

Prior art

10 Transdermal therapeutic systems have recently been
developed and manufactured industrially which comprise
a new-generation therapeutic form for prolonged and
continuous delivery of a therapeutic substance directly
through the undamaged skin into the patient's body in
15 accordance with a predetermined program.

The efforts of the researchers engaged in
development of transdermal therapeutic systems have
been concentrated on including a wide range of
therapeutic substances in the systems, for which
20 purpose it is necessary to create polymeric diffusion
matrixes characterized by a high rate of release of the
therapeutic substances. Our investigations into the
kinetics of the transdermal permeability of hydralazine
in vitro through human cadaver skin at the interface of
25 media with differing polarity demonstrated that the
rate of transdermal delivery of a therapeutic substance
from media modeling polymeric matrixes is governed by
the distribution coefficient of the therapeutic
substance between the matrix and the receiving solution
30 modeling human blood plasma, and also by the value of
the solubility of the therapeutic substance in the
matrix. Here, for many drugs it is the solubility of
the therapeutic substance in the matrix which is
decisive: by increasing the solubility of the
35 therapeutic substance in the matrix it is, as a rule,
possible to increase the rate of transdermal transfer
of the therapeutic substance, which is entirely in
accordance with the Fick's law and theoretical
predictions. In view of the fact that a significant

number of therapeutic substances are ionic organic substances, having higher solubility in hydrophilic than lipophilic media, polymeric diffusion matrixes based on hydrophilic polymers should be of more general application than matrixes based on hydrophobic polymers. In fact, hydrophilic polymeric matrixes make it possible to achieve a high rate of transdermal delivery for ionic, hydrophilic and diphilic therapeutic substances, while matrixes based on hydrophobic polymers, such as polyisobutylene rubber, do not, as a rule, achieve transdermal delivery rates of therapeutic substances greater than $5-10 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$.

A general-purpose hydrophilic polymeric diffusion matrix is known which is suitable for the transdermal administration of a wide range of therapeutic substances at a rate greater than the delivery rate of therapeutic substances from hydrophobic matrixes, and the composition of which includes from 2 to 15 wt.% polyvinyl alcohol with a molecular weight of 100,000-150,000, from 2 to 60 wt.% of glycerin, from 2 to 10 wt.% of a water-soluble polymer with hydratable groups, such as polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of 20,000-60,000, a therapeutic substance and water (36-73 wt.%) (US, A, 4466953).

Disadvantages of said matrix composition are:

- the insufficiently high delivery rate of therapeutic substances;
- decrease in the delivery rate of therapeutic substances from the matrix in proportion to the square root of time (which is described by the T.Higuchi equation, while release of the therapeutic substance at a rate independent of time would be more preferable);
- the insufficiently prolonged effective period of the matrix (roughly 24 hours), which is a consequence of the dependence of the therapeutic substance delivery rate on the square root of time (sustained release) and the impossibility of introducing high concentrations of therapeutic substances into the matrix;

- the low coefficient of utilization of the therapeutic substance, since only 10% of the drug introduced into the matrix enters the patient's body;
- the lack of any adhesive properties of the matrix, due to which a constant contact area between the diffusion matrix and the skin is not ensured and, as a consequence, abrupt changes occur in the concentration of the therapeutic substance in the patient's blood. Furthermore, attachment of the matrix to the skin requires fixing devices, such as dressings, bracelets, bandages, etc.

Disclosure of the invention

The present invention is based on the object of creating such composition of a polymeric diffusion matrix for the transdermal administration of therapeutic substances, by the selection of polymers, used in a specific ratio, as will provide a high and constant rate of delivery of various therapeutic substances into the body, and a high coefficient of utilization of these, together with a long effective period, and will have high adhesion to the skin.

Said object is achieved in that, in a composition of a polymeric diffusion matrix for the transdermal administration of therapeutic substances, which includes a binder - polyvinylpyrrolidone, a plasticizer and a therapeutic substance, in accordance with the present invention it contains polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of from 500 thousand to 1500 thousand as the binder, and polyethyleneglycol with a molecular weight of from 300 to 600 as the plasticizer, with the following ratio of said components, parts by weight:

polyvinylpyrrolidone	100;
polyethyleneglycol	33-100
therapeutic substance	0.6-66.

Thanks to the present composition, it is possible to create an adhesive matrix which allows therapeutic substances to be administered transdermally at an adequately high and constant rate which is not time-

dependent.

When using the invention now claimed, the coefficient of utilization of the therapeutic substance is increased 8-fold compared to the known matrix (US, 5 A, 4466953). The effective period of the matrix proposed in the present invention exceeds 7-fold that of the known matrix (US, A, 4466953).

When propranolol is administered from a matrix having the present composition, its entry rate (through 10 cadaver skin) is $47 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$, while nitroglycerine passes (through cadaver skin) at a rate of $39 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$.

In order to retain the matrix properties achieved in conditions of excessive perspiration, and also in 15 order to further increase the delivery rate of therapeutic substances from the matrix, it is desirable, in accordance with the present invention, that the composition should additionally contain a cellulose-based hydrophilic insoluble fibrous filler in 20 an amount of 5-200 parts by weight. It is desirable, in accordance with the present invention, that the composition now proposed should additionally contain promoters of the permeability of therapeutic substances through the skin in an amount of 1-10 parts by weight. 25 According to the present invention it is desirable that the composition now proposed should additionally contain solvents of the therapeutic substances in an amount of 5-15 parts by weight.

Further objects and advantages of the present 30 invention will become obvious from the following detailed description of the composition of a polymeric diffusion matrix for the transdermal administration of therapeutic substances and examples of this composition.

35 Preferred embodiment of the invention

In accordance with the invention now claimed, the composition of a polymeric diffusion matrix for the transdermal administration of therapeutic substances contains, in parts by weight:

polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of from 500 thousand to 1500 thousand 100
polyethyleneglycol with a molecular weight of from 300 to 600 33-100
5 therapeutic substance 0.6-66
and where necessary a cellulose-based hydrophilic insoluble fibrous filler 5-200.

10 The polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of from 500 thousand to 1500 thousand which is used in the present invention as a binder is a tasteless, yellowish hygroscopic powder with a slight odor; it is soluble in water, alcohol, aromatic hydrocarbons and chloroform; it is insoluble in ether and aliphatic
15 hydrocarbons.

The use in the matrix composition of polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of less than 500 thousand does not provide the necessary delivery rate of therapeutic substances and does not
20 allow a matrix with the necessary mechanical properties and adhesiveness to be produced, while the use of polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of greater than 1500 thousand leads to the formation of matrixes with inadequate elasticity.

25 The polyethyleneglycol with a molecular weight of 300-600 which is used as a plasticizer and adhesion regulator is a colorless viscous liquid with a slight characteristic odor. It is readily soluble in alcohol, water and many organic solvents.

30 The use of polyethyleneglycol with a molecular weight above 600 reduces the elasticity and adhesiveness of the matrix. The use of polyethyleneglycol with a molecular weight below 300 does not permit a matrix of the required strength to be
35 obtained.

A high constant delivery rate of therapeutic substance through the skin is ensured by the combined presence in the matrix composition of said polyvinylpyrrolidone and said polyethyleneglycol, used

in the above-mentioned amounts, which corresponds to a ratio of polyethyleneglycol to polyvinylpyrrolidone of 1:1-3.

Alteration of the ratio of polyethyleneglycol to polyvinylpyrrolidone in the matrix composition by reducing the content of polyvinylpyrrolidone leads to the formation of liquid matrixes, while alteration by increase in the content of polyvinylpyrrolidone (above that stated) results in a reduction in the rate of release of the therapeutic substance, deterioration in the adhesive characteristics of the matrix, and also impairment of its mechanical properties.

Thanks to the invention now claimed, compounds of differing chemical structure can be used as the therapeutic substance: aliphatic compounds (such as nitroglycerine), aromatic compounds (such as anaprilin), alicyclic compounds (isosorbide dinitrate), and heterocyclic compounds (nifedipine).

The amount of therapeutic substance in the matrix composition is determined by its solubility in the diffusion medium and the required effective period of the matrix.

In accordance with an embodiment of the present invention, in conditions of excessive perspiration during prolonged use of the matrix (for more than 24 hours) it is desirable additionally to introduce a filler into the matrix composition.

In accordance with an embodiment of the present invention, the rate of transdermal delivery of therapeutic substances can be increased by introducing into the matrix a cellulose-based hydrophilic insoluble fibrous filler, the addition of which also makes it possible substantially to improve the consumer properties and property stability of the matrix in conditions of perspiration and prolonged wearing. Increasing the transdermal delivery rate of therapeutic substances makes it possible to reduce the area of the matrix necessary to achieve the required concentration level of therapeutic substance in the blood plasma of

the patient, or with a matrix area identical to that of the prototype to create a higher concentration of therapeutic substance in the blood plasma. As a result, when using matrixes with a filler in accordance with the present invention it becomes possible to use therapeutic substances for which the therapeutic concentration levels in blood plasma cannot be achieved when using the known matrixes.

Woven and nonwoven paper and cotton materials such as, for example, filter paper, absorbent paper, special paper and staple-fiber fabric are used as the hydrophilic insoluble fibrous filler based on cellulose and its derivatives. The characteristics of fillers are given in Table 1.

15

Table 1

Filler	Thickness, μm	Weight 1 cm, mg	Water absorption, $\text{mg H}_2\text{O}/\text{cm}^2$	Water absorption to weight ratio
1	2	3	4	5
Woven cotton material	340	13.0	33.35	2.57
Woven cotton material	220	9.25	21.55	2.33
Woven cotton material	220	6.25	43.6	6.98
Woven cotton material	250	16.8	36.6	2.18
Woven cotton material	290	14.65	28.9	1.97
Paper	100	3.4	5.4	1.59
Paper	290	3.3	20	6.06
Filter paper	300	9.8	11	1.12

Woven fillers with maximum water absorption per unit weight have the best properties.

The composition proposed in the present invention may contain promoters of the permeability of therapeutic substances through the skin, such as 1-dodecyl-(azacycloheptan-2-one); N,N-dimethyl-m-toluamide; dimethylsulfoxide; N-methylpyrrolidone. The composition contains these said components in an amount of 1-10 parts by weight.

Substances such as Tweens and Tritons can be included in the matrix composition in order to improve the solubility of therapeutic substances in the diffusion medium of the matrix. The content of these substances in the composition now claimed is usually 5-15 parts by weight.

A polymeric diffusion matrix for transdermal administration of therapeutic substances is prepared from the composition claimed in the present invention by applying a layer of this composition to a substrate. A film of, for example, polyethyleneterephthalate, polyethylene or polyvinylchloride is usually used as the substrate. Polyethyleneterephthalate film covered by a layer of metallic aluminum on the side opposite to the matrix is preferably used.

A layer of the claimed composition is usually applied by pouring on a solution. Ethyl alcohol, water or a mixture of these is used as the solvent for this purpose.

A dried layer of said composition with a thickness of from 50 μm to 1 mm comprises the matrix. This is a transparent elastic polymeric film, which has high adhesion to skin and to the polymeric materials used as the substrate. The adhesion of the formed matrix is 51-81 n/m, which is adequate to reliably attach the matrix to the patient's skin, and thus maintain the delivery rate of therapeutic substance at a constant level without additional means for securing the matrix.

In order to protect the adhesive layer of the formed matrix against damage and contamination during storage, its surface is laminated with an antiadhesive protective material, such as siliconized antiadhesive paper, which is removed immediately before applying the matrix to the skin.

The matrix prepared from the composition now claimed provides a coefficient of utilization of the therapeutic substance (the amount of the therapeutic substance passing from the matrix into the body) which reaches 82%. Delivery of the therapeutic substance is

accomplished at a constant rate independent of time. Thus, the transdermal delivery rate of propranolol from a polymeric diffusion matrix of the composition now claimed is $47 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$ (and from a matrix containing
5 a filler is $55 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$).

The rate of transdermal delivery of nitroglycerine from a polymeric diffusion matrix of the composition now claimed is $39 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$. The effective period of a polymeric matrix of the composition claimed in the
10 invention reaches seven days. The claimed composition of a polymeric diffusion matrix can be checked using liquid chromatography.

The pharmacological properties of matrixes prepared from the claimed composition were tested "in
15 vitro" and "in vivo".

"In vivo" testing of matrixes was performed on cross-bred white rats, rabbits and mini-pigs.

When testing a matrix prepared on the basis of, for example, a composition including 100 g of
20 polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of from 500 thousand to 1500 thousand, 54.5 g of polyethyleneglycol with a molecular weight of 400, and 12 g of hydralazine, and having an area of 3.14 cm^2 , it was adhered to the shaved body surface of white cross-
25 bred rats in the region of the spine. A control group of animals was given an injection of apressin in a dose of 0.5 mg/kg. The systolic arterial pressure in the caudal artery was measured in the rats of both groups using a monometric sensor. The injection reduces the
30 systolic arterial pressure by 25-30% over 15 minutes, while after 60 minutes the pressure returns virtually to the initial level. After applying a matrix with hydralazine, the systolic arterial pressure falls by 10-20% over the first hour, the maximum effect is
35 achieved after 2-4 hours (24%), and the pressure returns to the initial level after five days (Table 2).

Table 2

Investigation of the effect of a polymeric diffusion matrix with hydralazine on systolic arterial pressure

Animal No.	Base value, Hg	Systolic arterial pressure measurement times, min.				
		15	30	45	60	120
1	2	3	4	5	6	7
1	110				100	90
2	100				100	
3	115				110	80
4	110				80	80
5	100				90	90
6	105				90	90
7	100				90	90
Mean shifts in systolic arterial pressure, % of initial level					10.7	18.0

Continuation of Table 2

1	2	3	4	5	6	7
Injection						
8	100	80	85	90	105	100
9	110	80	90	80	80	110
10	110	80	75	95	95	115
11	110	75	70	90	70	110
12	110	75	75	90	105	105
Mean shifts in systolic arterial pressure, % of initial						
27.8 26.9 17.6 15.7 0						

5

Continuation of Table 2

Animal No.	Systolic arterial pressure measurement times, min.					
	180	240	300	360	720	1440
1	8	9	10	11	12	13
1	80	85		90	90	85
2	80	80			80	85
3	80	80		80	80	85
4	80	80		75	80	75
5		85	80	80	75	80
6	90	90		80	80	75
Mean shifts in systolic arterial pressure, % of initial level						
21.2 20.3 23.6 22.9 23.6						

Experiments to determine hydralazine in blood were performed on mini-pigs. The skin of the abdominal part of the body of a laboratory pig was wiped with a cotton-wool plug, wetted with water and a diffusion matrix was attached. It was found that a matrix

prepared on the basis of the composition described above immediately adheres, while a matrix prepared on the basis of the known composition (US, A, 4466953) was attached to the skin of the animal with a bandage. The

5 hydralazine content of the animal's blood was determined by gas chromatographic analysis. A matrix prepared on the basis of the known composition (US, A, 4466953) was attached to a pig weighing 23 kg; the matrix area was 50 cm² (2.2 cm²/kg). A matrix prepared

10 on the basis of the composition described above was attached to a pig weighing 34 kg; the matrix area was 77 cm² (2.2 cm²/kg). The results of the determinations are presented in Table 3. It must be noted that the content of hydralazine in the blood of the animal with

15 the diffusion matrix prepared on the basis of the known composition (US, A, 4466953) varies significantly in the course of the experiment, since, due to this matrix lacking adhesive properties, its contact with the skin varies over time as a result of movements of the

20 animal.

It is clear from the data presented in Table 3 that the hydralazine content of the blood is elevated during the first hour after application of the matrix to the skin (loading dose), after which it falls,

25 reaching a steady-state level and remaining constant over the subsequent several days.

Table 3
Hydralazine content in blood of mini-pigs during its transdermal delivery from a diffusion matrix

No.	Test parameter	Sampling time, hours				
		0.5	0.6	1	2	4
1	2	3	4	5	6	7
1	Matrix prepared on basis of composition claimed in invention Content of hydralazine in blood, µg/ml	20	10	3.5	3.9	3.8
2	Matrix prepared on basis of known composition (US, A, 4466953) Content of hydralazine in blood, µg/ml	1.3		1.2	0.7	trace

Continuation of Table 3

No.	Sampling time, hours				Mean steady-state rate	Deviation from steady-state, %
	6	12	24	48		
1	8	9	10	11	12	13
1		4.0	3.9	4.1	73.8±2.1	2.9
2	0.9	0.5	0.4	trace	7.3±6.4	87.7

- 5 A matrix prepared on the basis, for example, of a composition including 100 g of polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of 500 thousand - 1500 thousand, 52.2 of polyethyleneglycol with a molecular weight of 400 and 27.2 g of propranolol, was studied in
10 an experiment on six rabbits (Table 4).

Table 4

Time (hours)	Propranolol concentration, ng/ml					
	Animal No.					
	1	2	3	4	5	6
1	2	3	4	5	6	7
24-144	21.6±4.9	134±13	125±26	179±35	168±17	45.0±19.3
24-72	24.7±3.0	130±17	117±34	179±50	164±20	57.6±10.6
48-96	21.6±2.5	127±13	133±22	200±15	162±19	49.6±18.6
72-144	19.1±4.2	116±32	128±13	185±21	163±21	40.3±25.4

- The concentration of propranolol in the blood plasma of the rabbits rises continuously over 24 hours, reaching a steady-state level, and then remains constant over six days from the time of application of the matrix to the skin. Similar results were also obtained in experiments on rats and cats. The results obtained from the experimental study of the pharmacokinetics of a matrix with propranolol are entirely in agreement with theoretical calculations, in which it has been shown that during the transdermal administration of propranolol a steady-state concentration of this in the blood can be achieved by
20 24 hours from the time of commencement of propranolol delivery through the skin. The pharmacodynamics of transdermal matrixes with propranolol were studied on the same three species of animals. On transdermal
25

delivery from diffusion matrixes, propranolol elicits a marked reduction in heart rate and a fall in arterial pressure. The specific beta-adrenoblocking activity of diffusion matrixes with propranolol was confirmed in experiments with the beta-adrenomimetic isadrine using a known method. The beta-adrenoblocking action of propranolol administered from diffusion matrixes was exhibited only 1.5-2 hours after adhering a matrix to the skin, reached a maximum by 4-6 hours and continued for six days.

The prophylactic anti-arrhythmic effect of diffusion matrixes with propranolol was confirmed using an aconitine arrhythmia model in male cross-bred white rats. In a control, in 100% of cases the internal administration of aconitine in a dose of 25 $\mu\text{g/kg}$ led in 182 ± 2.8 s to the development of mono- and poly-topic ventricular tachyarrhythmia, which was maintained for 51 ± 3.8 min. Cases of death of the experimental animals were noted. On a background of the action of propranolol during its transdermal entry from diffusion matrixes, 24 hours after application the latent period was reliably extended, while the duration of arrhythmia was reduced. Furthermore, the arrhythmic effect of aconitine was manifested in only some of the animals, and no deaths were observed. The protective anti-arrhythmic effect of diffusion matrixes with propranolol in arrhythmia caused by aconitine intoxication was expressed for 6 days after application of a matrix to the skin.

We carried out "in vitro" testing of a diffusion matrix prepared on the basis of the composition claimed in the present invention.

Thus, for example, a sample of human cadaver skin is adhered to the adhesive layer of a circular diffusion matrix with a radius of 1 cm (area 3.14 cm^2), prepared on the basis of a composition including 26.7 g of propranolol, 40 g of polyethyleneglycol with a molecular weight of 400, and 100 g of polyvinylpyrrolidone (with the outer surface of the

epidermis facing the diffusion matrix). The laminate of diffusion matrix and skin epidermis is immersed in Ringer solution agitated with a magnetic stirrer. Samples of the solution are taken at predetermined time intervals, and the propranolol content of these is determined by spectrofluorometry, using previously constructed calibration curves.

The results of the matrix testing are presented in Table 5.

10

Table 5

Study of the kinetics of release of propranolol from a diffusion matrix

No.		Propranolol concentration measurement time, hours					
		0	0.5	1	1.5	2	1.5
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Amount of propranolol released from matrix through 1 cm ² of skin surface, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0	131	187	133	156	276
2	Rate, $\mu\text{g}/\text{hour} \cdot \text{cm}^2$	-	262	112	92	46	40

Continuation of Table 5

No.	Propranolol concentration measurement time, hours							
	3	3.5	4	6	12	24	48	72
1	9	10	11	12	13	14	15	16
1	295	322	345	428	671	1163	2123	3083
2	38	54	46	41	40	41	40	40

15

A matrix prepared on the basis of the composition claimed in the invention provides a substantially higher rate of delivery of a therapeutic substance through the skin, and also ensures the release of propranolol with zero-order kinetics (at constant rate). The high rate of release of propranolol from a matrix prepared on the basis of the claimed composition allows the area of the adhered matrix to be reduced, which makes its use more convenient. The constancy of the delivery rate of therapeutic substance by a matrix prepared on the basis of the claimed composition makes it possible to use it over a prolonged period (up to 7 days), which, as a consequence, increases the coefficient of utilization of the therapeutic substance

20

25

included in the matrix.

The composition of the claimed polymeric diffusion matrix can be monitored using chromatographic methods.

The following examples of specific embodiments are provided for better understanding of the claimed invention.

Example 1

0.6 g of hydralazine is dissolved in 330 ml of ethanol containing 33.0 g of polyethyleneglycol with a molecular weight of 300, then 100 g of dry polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of 500 thousand are added. The mixture is stirred until the polymer is fully dissolved and a solution with a viscosity of 400 Poise is obtained.

The solution is degassed and poured onto a metallized polyethyleneterephthalate substrate. The system is dried at a temperature of 50°C for 4 hours, after which the surface of the resultant matrix is laminated with protective anti-adhesive paper. The prepared matrix provides transdermal delivery of hydralazine at a rate of 22 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$. The effective period is 3 days. The coefficient of utilization of the therapeutic substance is 82%. Adhesion to skin is 76 n/m.

Example 2

A solution in 800 ml of ethanol of 66 g of propranolol, 100 g of polyethyleneglycol with a molecular weight of 400 and 100 g of polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of 1000 thousand is prepared. A matrix is prepared as in Example 1. The prepared matrix provides transdermal delivery of propranolol at a rate of 37 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$. The effective period is 7 days, and the coefficient of utilization of the therapeutic substance is 65%. Adhesion to skin is 82 n/m.

Example 3

A solution in 400 ml of ethanol of 25 of hydralazine, 33.3 g of polyethyleneglycol with a molecular weight of 600 and 100 g of

polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of 1500 thousand is prepared. A matrix is prepared as in Example 1. The prepared matrix provides transdermal delivery of hydralazine at a rate of $70 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$.

- 5 The effective period is 4 days. The coefficient of utilization of the therapeutic substance is 80%. Adhesion to skin is 78 g/cm.

In an experiment on mini-pigs, the matrix provides a blood hydralazine concentration of 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ one hour
10 after attachment to the skin (loading dose), the blood hydralazine concentration falling to 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ after 2 hours and remaining at a constant level for 4 days.

Example 4

A solution in 400 ml of ethanol of 27.2 g of
15 propranolol, 55.2 g of polyethyleneglycol with a molecular weight of 400 and 100 g of polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of 1500 thousand is prepared. A matrix is prepared as in Example 1. The prepared matrix provides transdermal
20 delivery of propranolol at a rate of $47 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$. The effective period is 6 days, and the coefficient of utilization of the therapeutic substance is 80%. Adhesion to skin is 76 n/m.

Example 5

25 50 g of polyethyleneglycol with a molecular weight of 400 and 100 g of polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of 500 thousand are dissolved in 400 ml of a 4% solution of nitroglycerine in ethanol. A matrix is prepared as in Example 1. The prepared
30 matrix provides transdermal delivery of nitroglycerine at a rate of $39 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$. The effective period is 4 days, and the coefficient of utilization of the therapeutic substance is 79%. Adhesion to skin is 73 n/m.

35 In an experiment on rabbits, the matrix provides maintenance of a steady blood nitroglycerine concentration for 4 days at an average level of 2.5 ng/ml.

Example 6

A solution in 350 ml of ethanol of 17 g of nitrosorbide, 50 g of polyethyleneglycol with a molecular weight of 400 and 100 g of polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of 1500 thousand is prepared. A matrix is prepared as in Example 1. The prepared matrix provides transdermal delivery of nitrosorbide at a rate of $35 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$. The effective period is 5 days, and the coefficient of utilization of the therapeutic substance is 75%. Adhesion to skin is 70 g/cm.

The prepared matrix provides maintenance of a nitrosorbide concentration in the blood plasma of rabbits at a constant level for 5 days with an average of 27.5 ng/ml.

Example 7

A solution in 500 ml of ethanol of 26.7 of propranolol, 40 g of polyethyleneglycol with a molecular weight of 400 and 100 of polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of 1000 thousand is prepared. A matrix is prepared as in Example 1. The prepared matrix provides transdermal delivery of propranolol at a rate of $25 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$. The effective period is 5 days, and the coefficient of utilization of the therapeutic substance is 62%. Adhesion to skin is 47 n/m.

Example 8

A solution in 400 ml of ethanol of 25 g of propranolol, 3.6 g of 1-dodecyl-(azacycloheptanone-2), 50 g of polyethylene-glycol with a molecular weight of 600 and 100 g of polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of 1500 thousand is prepared. A matrix is prepared as in Example 1. The prepared matrix provides transdermal delivery of propranolol at a rate of $51 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$. The effective period is 3 days, and the coefficient of utilization of the therapeutic substance is 72%. Adhesion to skin is 76 n/m.

Example 9

A solution in 450 ml of ethanol of 11.7 of nitrosorbide, 5 g of N,N-dimethyl-m-toluamide, 50 g of

polyethyleneglycol with a molecular weight of 400 and 100 g of polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of 1200 thousand is prepared. A matrix is prepared as in Example 1. The prepared matrix provides transdermal
5 delivery of nitrosorbide at a rate of $40 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$. The effective period is 3 days, and the coefficient of utilization of the therapeutic substance is 69%. Adhesion to skin is 70 n/m.

Example 10

10 4.8 g of dimethylsulfoxide, 47.6 g of polyethyleneglycol with a molecular weight of 400 and 100 g of polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of 1500 thousand are dissolved in 160 g of a 4% solution of nitroglycerine in ethanol. A matrix is
15 prepared as in Example 1. The prepared matrix provides transdermal delivery of nitroglycerine at a rate of $42 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$. The effective period is 3 days, and the coefficient of utilization of the therapeutic substance is 77%. Adhesion to skin is 5 n/m.

20 Example 11

A solution in 400 ml of ethanol of 25 g of propranolol, 3.6 g of N-methylpyrrolidone, 50 g of polyethyleneglycol with a molecular weight of 600 and 100 g of polyvinylpyrrolidone with a molecular weight
25 of 1600 thousand is prepared. A matrix is prepared as in Example 1. The prepared matrix provides transdermal delivery of propranolol at a rate of $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$. The effective period is 6 days and the coefficient of utilization of the therapeutic substance is 70%.
30 Adhesion to skin is 80 n/m.

Example 12

A solution in 350 ml of ethanol of 16.7 g of nitrosorbide, 10 g of Tween-80, 40 g of polyethyleneglycol with a molecular weight of 500 and
35 100 g of polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of 1500 thousand is prepared. A matrix is prepared as in Example 1. The prepared matrix provides transdermal delivery of nitrosorbide at a rate of $37 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$. The effective period is 5 days, and the coefficient of

utilization of the therapeutic substance is 71%.
Adhesion to skin is 67 n/m.

Example 13

5 A solution in 400 ml of ethanol of 66 g of
propranolol, 33 g of polyethyleneglycol with a
molecular weight of 400 and 100 g of
polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of 1500
10 fully dissolved and the solution is degassed. 5 g of
paper with a water absorption to weight ratio of 6.06
are placed on polyethyleneterephthalate film, and the
previously prepared polymer solution is applied to it.
The system is dried at 50°C for 4 hours, after which
15 the surface of the resultant matrix is laminated with
protective anti-adhesion siliconized paper. The
prepared matrix provides transdermal delivery of
propranolol at a rate of 48 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hour}$. The effective
period is 7 days, and the coefficient of utilization of
20 the therapeutic substance is 71%. Adhesion to skin is
62 n/m.

Example 14

A solution in 500 ml of ethanol of 0.6 g of
propranolol, 100 g of polyethyleneglycol with a
25 molecular weight of 400 and 100 g of
polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of 500
thousand is prepared. 200 g of woven cotton material
with a water absorption to weight ratio of 2.18 are
used as the filler. A matrix is prepared as in Example
30 13. The prepared matrix provides transdermal delivery
of propranolol at a rate of 49 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hour}$. The
effective period is 2 days, and the coefficient of
utilization of the therapeutic substance is 81%.
Adhesion to skin is 82 n/m.

35 Example 15

A solution in 500 ml of ethanol of 28.6 g of
propranolol, 63.8 g of polyethyleneglycol with a
molecular weight of 400 and 100 g of
polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of 1500

thousand is prepared. 170 g of cotton material with a water absorption to weight ratio of 2.57 are used as the filler. A matrix is prepared as in Example 13. The prepared matrix provides transdermal delivery of propranolol at a rate of $51 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$. The effective period is 6 days, and the coefficient of utilization of the therapeutic substance is 78%. Adhesion to skin is 78 n/m.

Example 16

A matrix is prepared as in Example 15, using as the filler 68 g of cotton material with a water absorption to weight ratio of 2.33. The prepared matrix provides transdermal delivery of propranolol at a rate of $49 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$. The effective period is 5 days, and the coefficient of utilization of the therapeutic substance is 77%. Adhesion to skin is 75 n/m.

Example 17

A matrix is prepared as in Example 15, using as the filler 39 g of cotton material with a water absorption to weight ratio of 6.98. The prepared matrix provides transdermal delivery of propranolol at a rate of $55 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$. The effective period is 7 days, and the coefficient of utilization of the therapeutic substance is 79%. Adhesion to skin is 77 n/m.

Example 18

A matrix is prepared as in Example 15, using as the therapeutic substance 28.6 g of verapamil and as the filler 51 g of cotton material with a water absorption to weight ratio of 6.98. The prepared matrix provides transdermal delivery of verapamil at a rate of $19 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$ ($14 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$ without filler). The effective period is 5 days, and the coefficient of utilization of the therapeutic substance is 74%. Adhesion to skin is 80 n/m.

Example 19

A matrix is prepared as in Example 15, using as the therapeutic substance 28.6 g of nifedipine and as the filler 37 g of cotton material with a water absorption to weight ratio of 6.98. The prepared matrix

provides transdermal delivery of nifedipine at a rate of $6.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$ ($4.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hour}$ without filler). The effective period is 6 days, and the coefficient of utilization of the therapeutic substance is 72%.

5 Adhesion to skin is 77 n/m.

Industrial utility

The invention now claimed can be utilized in the pharmaceutical industry and agriculture as long-acting therapeutic forms with controllable rate of delivery of
10 a therapeutic substance into the human or animal body.

CLAIMS

1. A composition of a polymeric diffusion matrix for transdermal administration of therapeutic
15 substances, containing a binder - polyvinylpyrrolidone, a plasticizer and a therapeutic substance, wherein it contains as the binder polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of from 500 thousand to 1500 thousand, and as the plasticizer polyethyleneglycol with a
20 molecular weight of from 300 to 600, with the following ratio of said components, parts by weight

polyvinylpyrrolidone	100
polyethyleneglycol	33-100
therapeutic substance	0.6-66

25 2. The composition as claimed in claim 1, characterized in that it additionally contains a cellulose-based hydrophilic insoluble fibrous filler in an amount of 5-200 parts by weight.

3. The composition as claimed in any of claims 1
30 and 2, characterized in that it additionally contains promoters of the permeability of therapeutic substances through the skin in an amount of 1-10 parts by weight.

4. The composition as claimed in any of claims 1-3, characterized in that it additionally contains
35 solvents of therapeutic substances in an amount of 5-15 parts by weight.